



日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP03/03924

28.03.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 3月29日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-093688

[ST.10/C]:

[JP2002-093688]

出 願 人

Applicant(s):

大日本製薬株式会社

REC'D 23 MAY 2003

WIPO PCT

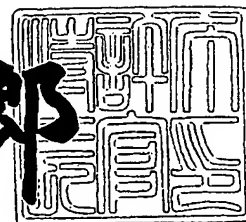
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月 9日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田 信一郎



Best Available Copy

出証番号 出証特2003-3033386

【書類名】 特許願

【整理番号】 H14-08

【提出日】 平成14年 3月29日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G01N 33/53

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府豊中市緑丘二丁目4番2号

【氏名】 北山 等

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府泉南郡岬町淡輪3631-24

【氏名】 大軽 靖彦

【特許出願人】

【識別番号】 000002912

【氏名又は名称】 大日本製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100099221

【弁理士】

【氏名又は名称】 吉岡 拓之

【電話番号】 06-6337-5931

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 058883

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9709795

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 H-FABP測定によるアドリアマイシン投与患者における心毒性の判定方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヒトから分離された血液中のヒト心臓型脂肪酸結合蛋白（以下、ヒトH-FABPという）を検出することを特徴とするアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤の心臓に対する毒性の判定方法。

【請求項2】 ヒトH-FABPの検出をヒトH-FABPを認識する抗体を使用する免疫化学的方法により行う請求項1記載の判定方法。

【請求項3】 ヒトH-FABPの検出をヒトH-FABPを認識する抗体を使用する酵素免疫化学的方法により行う請求項1又は2記載の判定方法。

【請求項4】 ヒトH-FABPを認識する抗体がモノクローナル抗体である請求項2又は3記載の判定方法。

【請求項5】 心臓に対する毒性がアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤たるアドリアマイシンに起因する場合における請求項1～4のうちのいずれか一項記載の判定方法。

【請求項6】 ヒトH-FABPを認識する抗体を必須成分として含有することを特徴とするアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤の心臓に対する毒性の判定用試薬。

【請求項7】 心臓に対する毒性がアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤たるアドリアマイシンに起因する場合における請求項6記載の判定用試薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、アントラサイクリン（anthracyclin）系抗がん性化学療法剤、その中でも特にドキソルビシン（doxorubicin、本明細書においては本化合物の慣用名である「アドリアマイシン（adriamycin）」を使用する）の心臓に対する毒性（以下、心臓毒性ということもある）の判定方法及び判定用試薬に関する。

【 0 0 0 2 】

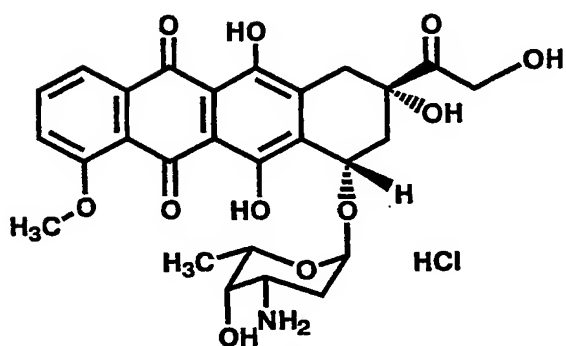
【従来の技術】

アントラサイクリン系抗がん性化学療法剤は、4員環キノン構造を基本骨格とするアグリコン部分と、アミノ糖を主体とした糖類から構成される配糖体である。本系統の薬剤としては、例えば、下記構造を有するアドリアマイシン、ダウノルビシン (daunorubicin)、エピルビシン (epirubicin)、イダルビシン (idarubicin)、ピラルビシン (pirarubicin) 及びアクラルビシン (acliarubicin) などが挙げられる。

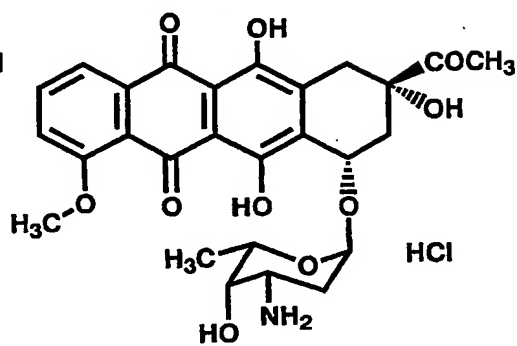
【 0 0 0 3 】

【化1】

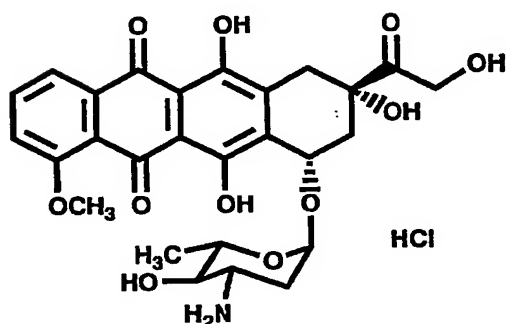
アントラサイクリン系抗がん性化学療法剤の例



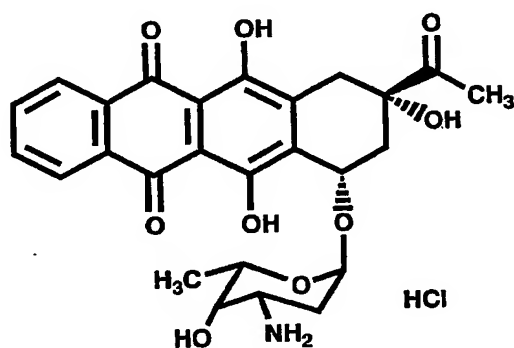
アドリアマイシン



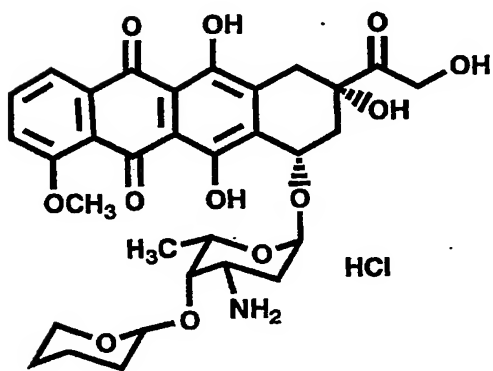
ダウノルピシン



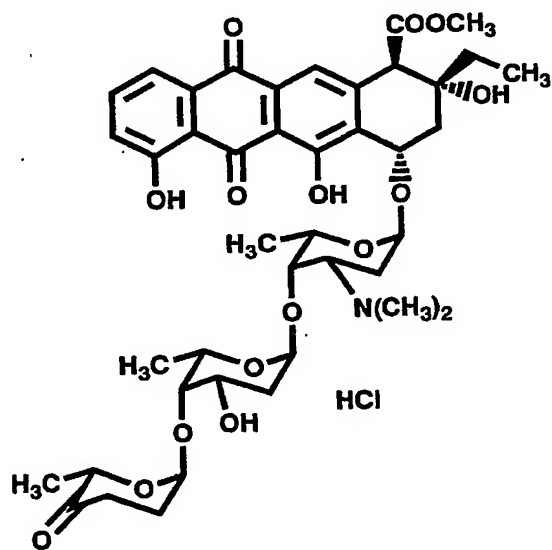
エピルピシン



イダルピシン



ピラルピシン



アクリラルピシン

【0004】

本系統の薬剤は広域の抗がんスペクトラルを持つが、同時に共通の副作用として心筋傷害作用による心臓毒性を有している。

【0005】

アドリアマイシン等のアントラサイクリン系の抗がん性化学療法剤の心臓に対する毒性の判定は、心臓機能の一般的な検査である、心電図検査や血液中のクレアチンキナーゼ (creatin kinase; CK) を測定する血液生化学的検査、及び心エコー図検査などにより行なわれている。しかしながら、心電図検査及び心エコー図検査は本剤による毒性発症初期段階を捉えるのに十分な感度を持っていない。また、クレアチンキナーゼは、アドリアマイシン等のアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤が誘発する心臓毒性によっては血液への流出 (逸脱) 量が少ない上、逸脱までに長時間を要し、本剤による心臓毒性を的確に反映していない、という問題が臨床の現場にあった。

【0006】

一方、急性心筋梗塞などを検出する心筋傷害マーカーとして、トロポニン T (Troponin T; TnT)、ミオシン軽鎖 I (Myosin Light Chain I; MLC-I) 及びヒト心臓型脂肪酸結合蛋白 (Human Heart-type Fatty Acid-Binding Protein、以下、ヒト H-FABP という) などが知られている。

【0007】

上記マーカー中、ヒト H-FABP は心筋の細胞質内に豊富に存在し、脂肪酸と結合する能力を持ち、脂肪酸の細胞内輸送に関係していると考えられている分子量約 15 kDa の低分子可溶性蛋白である。

【0008】

ヒト H-FABP に関して、特開平 4-31762 号公報にはこの蛋白が急性心筋梗塞のマーカーとして有用であることが開示されている。しかしながら、前記公報にはアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤の心臓毒性とヒト H-FABP との関係についての言及は全く無い。

【0009】

このように、現在までヒト H-FABP とアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤による心臓毒性との関係は全く知られてはいない。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、アドリアマイシン等のアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤の心臓に対する毒性の新規な判定方法及び判定用試薬を提供することにある。

【0011】

【課題を解決するための手段】

このような課題を解決するために、本発明者らは代表的なアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤であるアドリアマイシンを投与されており、心電図検査や心エコー図検査により心臓毒性の発現が確認されたがん患者血液中のミオシン軽鎖I、トロポニンT及びヒトH-FABPのレベルを比較検討したところ、これらのマーカーは全て急性心筋梗塞などを検出する心筋傷害マーカーに属するにもかかわらず、ヒトH-FABPのレベルだけがそれぞれのマーカーに特有な急性心筋梗塞のカットオフ値以上に上昇していることを見出し、本発明を完成した。

【0012】

本発明は、ヒトから分離された血液中のヒトH-FABPを検出することを特徴とするアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤の心臓に対する毒性の判定方法を提供するものである。

【0013】

また本発明は、ヒトH-FABPを認識する抗体を必須成分として含有することを特徴とするアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤の心臓に対する毒性の判定用試薬を提供するものである。

【0014】

本発明によれば、アドリアマイシン等のアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤を投与されている患者の心臓毒性を判定することが可能となる。具体的には、前記患者の血液を採取し、その中に含まれるヒトH-FABPのレベルと健常人のレベルを比較し、さらには急性心筋梗塞のカットオフ値と比較することによって、心臓毒性が発現しているか否か、また発現している場合にはその毒性の程度を判定することができる。

【 0 0 1 5 】

【発明の実施の形態】

本発明は、ヒトから分離された血液中のヒトH-FABPを検出することを特徴とするアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤の心臓に対する毒性の判定方法に関する。

【 0 0 1 6 】

本発明の判定の対象となる心臓毒性はアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤の副作用によるものである。前記化学療法剤の例としては、前述のとおり、アドリアマイシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ピラルビシン及びアクリルビシンなどが挙げられる。本発明の判定方法及び判定用試薬は、これら化学療法剤の中でも、特にアドリアマイシンによる心臓毒性を判定するのに好適である。

【 0 0 1 7 】

本発明において「毒性の判定」なる用語は、発現している毒性の存在を推定するのみならず、その毒性の程度を推定することも意味する。

【 0 0 1 8 】

判定は、ヒトH-FABPの検出のみに依存して行なってもよいが、心臓の異常を検出する他の方法、例えば、心電図検査、心エコー図検査などと組み合わせることによって、毒性の判定を行なっても良い。複数の検査方法を組み合わせることによって毒性の判定がより確実となる。

【 0 0 1 9 】

ヒトH-FABPの検出は公知のいずれの方法により行なってもよい。これらの方法は、定性、定量あるいは半定量のいずれを目的とするものであってもよい。その中でもヒトH-FABPを認識する抗体（以下、抗ヒトH-FABP抗体ということもある）を利用する免疫化学的方法が好ましく、特に、モノクローナル抗体が有する特異反応を利用する免疫化学的方法が、抗体供給の点、ヒトH-FABPに対する特異性の点において特に好ましい。

【 0 0 2 0 】

なお、抗ヒトH-FABP抗体はそれ自体公知であり、特開平4-31762

号公報に記載の製造方法又はこれに準じて製造することができる。

【0021】

免疫化学的方法としては、標識抗体を用いる方法と用いない方法とがある。標識抗体を用いる免疫化学的方法としては、酵素免疫測定法（E I A法）、免疫クロマト法、放射免疫測定法（R I A法）、蛍光免疫測定法（F I A法）、ルミネッセンス免疫測定法、スピン免疫測定法などが挙げられる。この中で好ましいのはE I A法及び免疫クロマト法であり、E I A法の中でも酵素結合免疫固相測定法（E L I S A法）が特に好ましい。

【0022】

更に、2種類の抗体、特にモノクローナル抗体を用いたサンドイッチE L I S A法又は免疫クロマト法が抗原に対する特異性および検出操作の容易性において好ましい。

【0023】

サンドイッチE L I S A法によるヒトH-F A B Pの検出は、ヒトH-F A B Pの異なるエピトープを認識する2種類の抗体、すなわち固相化抗体と酵素標識抗体との間にヒトH-F A B Pを挟み込み（サンドイッチ）、ヒトH-F A B Pに結合した標識抗体の酵素量を測ることにより実施することができる。

【0024】

免疫クロマト法は全ての反応系がシート状のキャリア上に保持されており、血液の添加のみで操作が完了する方法である。すなわち、血液がキャリアに適用されると、血液中のヒトH-F A B Pが、金コロイドなどで標識された抗ヒトH-F A B P抗体と結合し、この結合体がキャリア上をクロマト的に展開してゆき、特定位置（判定部位）に固相化された別の抗ヒトH-F A B P抗体に結合体が捕捉され、その結果集積された標識物を肉眼で観察することによりヒトH-F A B Pを検出することができる。本方法の実施には特別な測定機器は不要であるため、判定結果によっては迅速な処置が必要となるアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤の心臓に対する毒性の判定には有利な方法である。

【0025】

標識抗体を用いない免疫化学的方法としては、例えば、抗体感作ラテックス粒

子と抗原との凝集反応を利用したラテックス凝集法、抗原抗体複合体形成に伴う濁度を測定する比濁法、抗体固相膜電極を利用し抗原との結合による電位変化を検出する酵素センサー電極法等があり、いずれの方法によってもヒトH-FABPを検出することができる。

【0026】

本発明における血液としては全血か、あるいは常法により処理して得られる血清または血漿を使用しても良い。アドリアマイシン等のアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤の心臓に対する毒性の判定は、このようにして検出された血液中のヒトH-FABPレベルを健常人の場合と比較し、さらには心筋傷害、例えば急性心筋梗塞のカットオフ値と比較することにより行なうことができる。

【0027】

Okamoto et al., Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2000 38(3) 231-238によれば、健常人の血液（血清）中のヒトH-FABPレベルの平均値は2.8 ng/mL（上限値は5.3 ng/mL）であり、急性心筋梗塞のカットオフ値、すなわち最も高い診断効率を示したレベル（高い有病正診率（診断感度）と高い無病正診率（診断特異度）を満足する値）は6.2 ng/mLとされている。

【0028】

従って、アントラサイクリン系抗がん性化学療法剤を投与されているがん患者の血液中ヒトH-FABPレベルが、健常人の上限値である5.3 ng/mLを超えた場合には心臓毒性が発現している疑いがあると判定することができ、また、急性心筋梗塞のカットオフ値である6.2 ng/mL以上に上昇した場合には心臓毒性を発現している可能性が極めて高いと判定することができる。

【0029】

このようにして得られた判定結果は、医師が、アントラサイクリン系抗がん性化学療法剤を投与されているがん患者に対して、①そのまま本剤の投与を継続するか、②投与を中止するか（抗がん剤の種類（系統）を変更するか）又は③投与量を増加、若しくは減少させるか、などを判断するのに有用であり、また、一旦、心臓毒性の発現によりアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤の投与を中止した患者に対しては、④本剤の投与再開、を判断するのに有用である。

【0030】

具体的には例えば、アドリマイシンの投与期間中に月1回以上の割合で患者から採血して得られた血液を試料としてヒトH-FABPレベルを測定する。このとき、ヒトH-FABPレベルが急性心筋梗塞のカットオフ値である6.2 ng/mL以上を示した場合には、速やかにアドリマイシンの投与を中止し、他の種類（系統）の抗がん剤へ切り換える。また、ヒトH-FABPレベルはアドリマイシンによる心臓毒性の程度も反映していると考えられるので、ヒトH-FABPが6.2 ng/mLを超えて、さらにその値が高レベルである場合には、心筋が受けた傷害が大きいと考えられ、本剤の投与を中止するとともに、速やかな心筋の保護措置が必要であると判断される。

【0031】

一方、ヒトH-FABPレベルが6.2 ng/mL未満、なかんずく、5.3 ng/mL未満であれば、そのままアドリマイシンの投与を継続しても問題はないと判断される。

【0032】

さらに本発明は、ヒトH-FABPを認識する抗体を必須成分として含有することを特徴とするアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤の心臓に対する毒性の判定用試薬に関する。

【0033】

本発明の判定用試薬は本発明の判定方法の実施に直接使用されるものであり、本発明のアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤の心臓に対する毒性の判定方法と同一の目的を達成するものである。

【0034】

本発明の判定用試薬は、既知の方法、例えば特開平4-31762号公報に記載の方法に従って製造することができる。

【0035】

本発明の判定用試薬の必須成分である抗ヒトH-FABP抗体は、遊離の状態、標識された状態または固定化された状態で前述の免疫化学的方法に適用される。

【 0 0 3 6 】

抗ヒトH-FABP抗体はポリクローナル抗体でもよいが、特異性及び抗体の均一性が高い点においてモノクローナル抗体の方が好ましい。

【 0 0 3 7 】

ポリクローナル抗体は、ヒトH-FABPを適当なアジュバントとともにマウス、ラット、ウサギなどの動物に免疫し、血液を採取して公知の処理をなすことにより製造することができる。

【 0 0 3 8 】

ここで免疫抗原として利用されるヒトH-FABPは、必ずしもヒト心筋組織由来の天然のH-FABPである必要はなく、遺伝子工学的手法により得られる組換え型ヒトH-FABPやそれらの同効物（断片）であってもよい。

【 0 0 3 9 】

またモノクローナル抗体は、このように免疫された動物の脾臓細胞を採取し、ミルシュタインらの方法によりミエローマ細胞との細胞融合、抗体産生細胞スクリーニング及びクローニング等を行い、抗ヒトH-FABP抗体を産生する細胞株を樹立し、これを培養することにより製造することができる。

【 0 0 4 0 】

かくして得られた抗ヒトH-FABP抗体をサンドイッチELISA法に適用する場合には、本抗体は固相化抗ヒトH-FABP抗体及び酵素標識抗ヒトH-FABP抗体の形をとる。

【 0 0 4 1 】

固相化抗ヒトH-FABP抗体は、前述のようにして得られた抗体を固相、例えばマイクロプレートウェルやプラスチックビーズに結合させることにより製造することができる。

【 0 0 4 2 】

固相への結合は通常、抗体をクエン酸緩衝液等の適当な緩衝液に溶解し、固相表面と抗体溶液を適当な時間（1～2日）接触させることにより行なうことができる。そして、牛血清アルブミン（BSA）のリン酸緩衝溶液を固相と接触させることにより抗体によってコートされなかった固相表面部分をBSAでコートす

ることが一般に行なわれる。

【0043】

酵素標識抗ヒトH-FABP抗体は、前述の固相化した抗体とは異なるエピトープを認識する抗ヒトH-FABP抗体と酵素を結合（標識）させることにより製造することができる。本抗体を標識する酵素としては、アルカリホスファターゼ、グルコースオキシダーゼ、パーオキシダーゼ、β-ガラクトシダーゼ等が挙げられる。

【0044】

これらの酵素と抗ヒトH-FABP抗体との結合はそれ自体既知の方法、例えば、グルタルアルデヒド法、マレイミド法などにより行なうことができる。また、アビジン-ビオチン反応を利用した方法、すなわち酵素の代わりにビオチンで標識した抗体を血液中のヒトH-FABPに反応させ、その後に酵素標識ストレプトアビジンを結合させることにより形成させてもよい。

【0045】

サンドイッチELISA法では、抗ヒトH-FABP抗体以外に必要な応じて、酵素基質、洗浄液、反応停止液、標準抗原、基質溶解液などが使用され、これらの成分も本発明のアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤の心臓に対する毒性の判定用試薬を構成するものである。

【0046】

酵素基質としては、選択した標識酵素に応じて適当なものが選ばれる。例えば、酵素としてアルカリホスファターゼを選択した場合にはp-ニトロフェニルホスフェート（PNPP）等が挙げられ、この際の発色剤としてo-フェニレンジアミン（OPD）、テトラメチルベンチジン（TMB）などが使用される。

【0047】

なお、本発明のサンドイッチELISA法による判定用試薬の具体的な製造方法は、Ohkaru et al., Journal of Immunological Methods 178 (1995) 99-111に記載されている。さらに、サンドイッチELISA法を測定原理とする血清中ヒトH-FABP測定試薬（「マーカーキット（登録商標）M H-FABP」）が

大日本製薬株式会社から販売されており、この試薬を本発明に関する判定用試薬として使用することもできる。

【0048】

また、特開昭61-145459号公報や特表平1-503174号公報などに記載の免疫クロマト法を本発明の判定用試薬に適用することも可能である。本発明の免疫クロマト法による判定用試薬の具体的な製造方法は、Watanabe et al., Clinical Biochemistry 34 (2001) 257-263に記載されている。さらに、免疫クロマト法を検出原理とする全血中ヒトH-FABP検出試薬（「ラピチェック（登録商標）H-FABP」）が大日本製薬株式会社から販売されており、本発明に関する判定用試薬として使用することができる。

【0049】

【実施例および比較例】

以下に、実施例及び比較例を挙げて本発明及びその特徴をさらに具体的に説明する。

【0050】

1日あたり70mgのアドリアマイシンを投与されている悪性リンパ腫患者の血液を、アドリアマイシン投与期間中5ヶ月間に3回採取し、常法に従い、血清を得た。得られた血清を検体としてヒトH-FABPとミオシン軽鎖I及びトロポニンTのレベルを測定した。

【0051】

ヒトH-FABPは2種類の特異モノクローナル抗体を用いるサンドイッチELISA法を測定原理とする、血清中ヒトH-FABP測定用試薬「マーケット（登録商標）M H-FABP」（大日本製薬株式会社製）により測定した。

【0052】

すなわち、1種類の抗ヒトH-FABPモノクローナル抗体が固相化されたマイクロプレートウェル（抗体結合ウェル）に希釈緩衝液と1:1の割合で混和した血清検体又は標準溶液を100μL分注し、室温で30分間反応させた（第1抗原抗体反応）。反応の後、300μLの洗浄液で抗体結合ウェルを3回洗浄し、続いてワサビパーオキシダーゼ標識抗ヒトH-FABPモノクローナル抗体1

00 μ Lを分注し、さらに室温で30分間反応させた（第2抗原抗体反応）。前記と同様にして洗浄の後、酵素基質（過酸化水素含有OPD）を100 μ L添加して酵素反応を開始させ、室温で15分間反応させた。反応停止液（0.9 mol/L硫酸）を100 μ L添加して反応を停止させた。各ウェルの発色度合いを492 nmで吸光度測定し、対照においたヒトH-FABP標準溶液各濃度（0、5、10、25、50、100、250 ng/mL）から作成した標準曲線と比較することによって血清検体中のヒトH-FABPレベルを読み取った。

【0053】

なお、この測定試薬においては、急性心筋梗塞のカットオフ値は6.2 ng/mLに設定されている。

【0054】

ミオシン軽鎖I及びトロポニンTの測定は臨床検査センターに委託して行った。そこでは、ミオシン軽鎖IはサンドイッチRIA法で、トロポニンTはサンドイッチELISA法で測定された。この場合における急性心筋梗塞のカットオフ値は、ミオシン軽鎖Iが2.5 ng/mL、トロポニンTが0.25 ng/mLに設定されている。

【0055】

なお、心臓機能の状態は、心電図検査、心エコー図検査及び血液中クレアチンキナーゼ測定により診断した。

【0056】

心エコー図検査では、次式によって算出された心臓の駆出率（ejection fraction: EF）により、心臓のポンプ機能を評価した。なお、健常人の駆出率は60%以上であることが知られている。

【0057】

また、血液中クレアチンキナーゼの健常人の正常範囲は、男性が25～180 U/L、女性が20～150 U/Lとされている。

【0058】

【数 1】

$$\text{駆出率 (\%)} = \{ (\text{左室拡張末期径}^2 - \text{左室収縮末期径}^2) / \text{左室拡張末期径}^2 \} \times 100$$

【0059】

表 1 に心臓の駆出率と血中クレアチンキナーゼ及び上記 3 種類の各マーカーの測定の結果を示す。

【0060】

【表 1】

表 1

回	血液採取日	駆出率	血液中濃度			
			クレアチンキナーゼ (U/L)	ヒト H-FABP (ng/mL)	ミオシン軽鎖 I (ng/mL)	トロポニン T (ng/mL)
1	1998.10.9	53%	37	6.8	<1.0	<0.01
2	1998.12.25	—	36	9.0	<1.0	0.01
3	1999.1.14	37%	33	19.6	<1.0	0.41

— : データなし

健常人の駆出率 : 60% 以上

健常人のクレアチンキナーゼレベル : 25~180 U/L (男性)、20~150 U/L (女性)

本測定における急性心筋梗塞のカットオフ値

ヒト H-FABP : 6.2 ng/mL、ミオシン軽鎖 I : 2.5 ng/mL、トロポニン T : 0.25 ng/mL

【0061】

なお、表 1 には記載していないが、本患者の心電図検査において、1998年9月24日の時点でQTcの延長が、また、1999年1月6日にはT波の低下が認められた。また、この頃には洞性頻脈や上室性期外収縮も認められた。

【0062】

上記表に示すように、第 1 回目の採血時において、駆出率は健常人の値 (60% 以上) よりも低く、既に、アドリアマイシンの心臓に対する毒性が発現していると考えられた。しかし、クレアチンキナーゼのレベルは正常範囲内であり、毒性を検出できていなかった。この時点では、3 種類のマーカーの内、ヒト H-F

ABPのレベルのみが前記カットオフ値（6.2 ng/mL）を越えていた。これに対して、ミオシン軽鎖I及びトロポニンTのレベルはいずれも測定限界以下であった。

【0063】

第2回目の採血時においては、心電図の所見などからして、第1回目比べて心臓の状態は悪化し、より強い毒性が発現していると考えられた。しかし、クレアチンキナーゼのレベルは前回と同様に、毒性を検出できていなかった。この時点では、ヒトH-FABPレベルは前記カットオフ値を超えて更に上昇していた。これに対して、ミオシン軽鎖Iのレベルは測定限界以下であり、トロポニンTのレベルはカットオフ値以下であった。

【0064】

第3回目の採血時の心臓の状態は、第1回目及び第2回目の時よりも悪化し、駆出率は37%にまで低下しており、さらに強い毒性が発現していると考えられた。それでもなお、クレアチンキナーゼのレベルはこの毒性を検出できていなかった。この時点でヒトH-FABPのレベルは前記カットオフ値をはるかに超えていた。これに対して、ミオシン軽鎖Iのレベルは測定限界以下であり、トロポニンTのレベルはわずかに前記カットオフ値（0.25 ng/mL）を超えていたに過ぎなかった。

【0065】

このように、3種類の心筋傷害マーカーの中、ヒトH-FABPのみがアドリアマイシンによる心臓毒性の発現を鋭敏に感知するものであった。

【0066】

以上のとおり、血液中のヒトH-FABPは、アドリアマイシン等のアントラサイクリン系薬物による心臓毒性の存在及びその程度を推認するのに有用なマーカーである。

【0067】

【発明の効果】

がん治療においてアドリアマイシン等のアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤の長期投与が一般的に行われている。しかしながら、本剤の有する副作用で

ある心臓毒性の検査としては、心臓機能の一般的な検査である心電図検査や血液中クレアチンキナーゼ測定、及び心エコー図検査が行なわれているに過ぎない。

【0068】

これらの検査は、本剤の心臓毒性を特異的に検出するものではないため、かなり進行した心臓毒性でないと検出できない、という問題があった。

【0069】

本発明、すなわち、血液中のヒトH-FABPを検出してアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤の心臓毒性を判定する方法によれば、心臓毒性を早期から鋭敏に検出でき、医師は心臓毒性発現の初期の段階で薬剤変更等の医療措置を取ることができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 アドリアマイシン等のアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤の心臓に対する毒性を判定する方法及び試薬を提供する。

【解決手段】 血液中のヒト心臓型脂肪酸結合蛋白（H-FABP）を検出することによって、アドリアマイシン等のアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤の心臓に対する毒性を判定する方法、および、抗ヒトH-FABP抗体を必須成分として含有するアドリアマイシン等のアントラサイクリン系抗がん性化学療法剤の心臓に対する毒性を判定する試薬。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002912]

1. 変更年月日

1990年 8月 8日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号

氏 名

大日本製薬株式会社